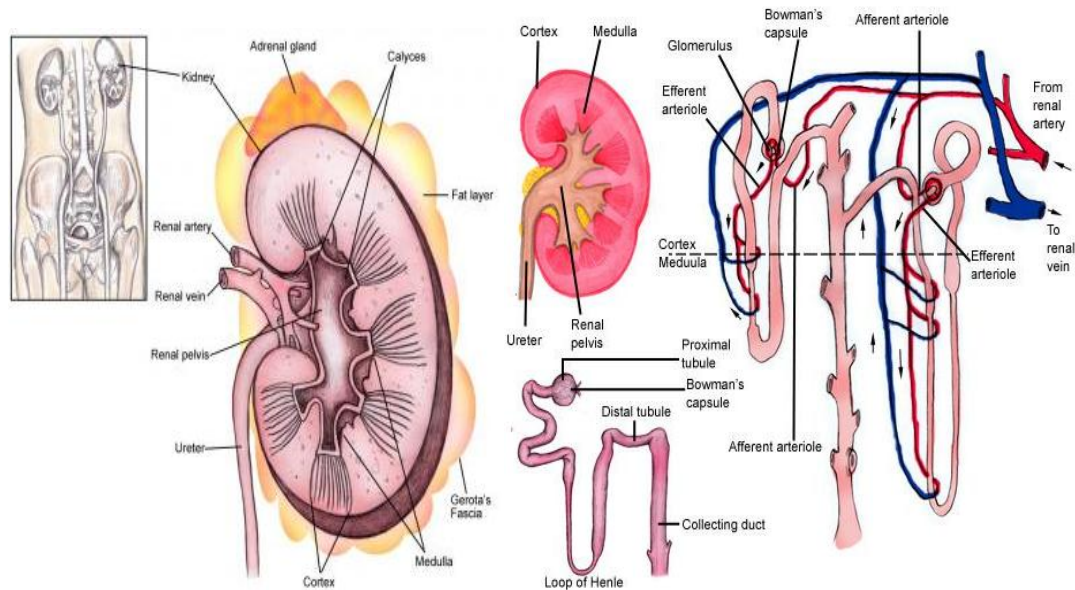


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Chronic Kidney Disease (CKD)*

2.1.1 Gambaran Umum Struktur Ginjal



Gambar 2.1 Anatomi ginjal (Cheuck, 2013).

Anatomi Makro

Ginjal terletak dibelakang peritoneum pada bagian belakang rongga abdomen. Ginjal kanan lebih rendah daripada ginjal kiri karena adanya hati. Setiap ginjal diselubungi oleh kapsul fibrosa, lalu dikelilingi oleh lemak perinefrik, kemudian oleh fasia perinefrik yang juga menyelubungi kelenjar adrenal. Korteks ginjal merupakan zona luar ginjal dan medulla ginjal merupakan zona dalam yang terdiri dari piramida-piramida ginjal. Korteks terdiri dari semua glomerulus dan medulla terdiri dari ansa henle, vase rekta, dan bagian akhir dari duktus kolektifus (O'Callaghan C, 2007).

Anatomi Makro

Nefron merupakan unsur dasar ginjal. Setiap ginjal memiliki 400.000-800.000 nefron, walaupun jumlah ini berkurang seiring usia. Nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus terkait yang menuju duktus kolektifus. Urin dibentuk dari

filtrasi pada glomerulus, kemudian dimodifikasi ditubulus melalui proses reabsorpsi dan sekresi. Korteks terdiri dari dua jenis sel yang menyerupai fibroblast (O'Callaghan C, 2007).

2.1.2 Definisi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Chronic kidney disease (CKD) didefinisikan sebagai kelainan struktural atau fungsional dari ginjal, awalnya tanpa penurunan GFR, yang dari waktu ke waktu dapat menyebabkan penurunan $GFR < 60 \text{ mL / min / } 1.73\text{m}^2 \geq 3$ bulan, yang ditandai dengan kelainan patologi dan adanya pertanda kerusakan ginjal, dapat berupa kelainan laboratorium darah atau urine atau kelainan radiologi. Bagian ini akan menekankan proteinuria sebagai penanda kerusakan ginjal (NKF-DOQ, 2002). Kelainan struktural termasuk albuminuria lebih dari 30 mg / hari, terjadinya hematuria atau adanya sel darah merah dalam endapan urin, elektrolit dan kelainan lain karena gangguan tubular, kelainan terdeteksi oleh histologi, kelainan struktural terdeteksi oleh riwayat transplantasi ginjal (Dipiro *et al*, 2015).

2.1.3 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Di Amerika Serikat, *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) melaporkan bahwa satu dari 10 orang dewasa Amerika memiliki beberapa tingkat penyakit ginjal kronis (CKD). Prevalensi CKD di AS meningkat drastis dengan usia (29-39 tahun sebanyak 4%; usia > 70 tahun 47%), dan perkembangan paling cepat pada usia 60 tahun atau lebih tua. Dalam (NHANES), prevalensi CKD stage 3 pada kelompok usia meningkat dari 18,8% pada tahun 1988–1994 menjadi 24,5% selama tahun 2003 - 2006. Selama periode yang sama, prevalensi CKD pada orang berusia 20-39 tahun tetap konsisten di bawah 0,5% (Lerma, 2015).

Sedangkan jumlah penderita gagal ginjal di Indonesia saat ini terbilang tinggi, mencapai 300.000 orang tetapi belum semua pasien dapat ditangani, artinya terdapat 80% pasien tak tersentuh pengobatan sama sekali (Susilat, 2012). Berdasarkan dari data survei yang dilakukan oleh pernefri (Perhimpunan Nefrologi Indonesia) pada tahun 2009, prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia sekitar 12,5%, yang berarti terdapat 18 juta orang dewasa di Indonesia menderita penyakit ginjal kronik (Siallagan, 2012).

2.1.4 Manifestasi Klinik *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Manifestasi klinis CKD sangat bervariasi, tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Bila glomerulonefritis merupakan penyebab CKD, maka akan didapatkan edema, hipertensi, hematuria, dan proteinuria (Rachmadi, 2010). Pada umumnya penderita CKD stadium 1-3 tidak mengalami gejala apapun atau tidak mengalami gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, endokrin dan metabolik yang tampak secara klinis (asintomatik). Gangguan yang tampak secara klinis biasanya baru terlihat pada CKD stadium 4 dan 5. Beberapa gangguan yang sering muncul pada pasien CKD anak adalah: gangguan pertumbuhan, kekurangan gizi dan protein, gangguan elektrolit, asidosis, osteodistrofi ginjal, anemia dan hipertensi (Mahesa dan Rachmadi, 2010).

2.1.5 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Tahap awal disfungsi ginjal sering tidak diketahui secara klinis, terutama ketika Kondisi ini hanya terjadi progresif yang lambat dan gejala yang tidak spesifik. Tahap 1 & 2 menunjukkan penurunan fungsi ginjal tanpa tanda-tanda atau gejala penyakit meskipun diperkirakan GFR kurang dari 120 ml/menit per $1,73 \text{ m}^2$ tetapi lebih besar dari 60 ml/menit/ $1,73 \text{ m}^2$. Laju progresivitas dipengaruhi oleh berbagai faktor yang bisa atau tidak memiliki potensi modifikasi dan bervariasi antara individu yang lain dan dengan penyebab nefropati. Ketika pasien memasuki Tahap 3 telah kehilangan kurang lebih setengah dari fungsi ginjal mereka. Pada tahun 2008, U.K Institut Kesehatan Nasional dan Clinical Excellence (NICE) tahap 3 dibagi menjadi 3A dan 3B dengan estimasi GFR sebesar 45 sampai 59 ml/menit/ $1,73 \text{ m}^2$ dan 44-30 ml /menit/ $1,73 \text{ m}^2$ masing-masing. secara umum telah diasumsikan bahwa mayoritas pasien dengan CKD tahap 3B ke 5 akhirnya maju ke gagal ginjal terminal. Sebuah penelitian di Kanada menunjukkan riwayat alami CKD tahap 3 dan 4 menjadi variabel dan mencerminkan profil faktor risiko pasien. Tahap 4 bisa datang dengan keluhan hiperkalemia atau masalah dengan retensi garam dan air (Ahmed and Lowder 2012). Tahap 5 dari gagal ginjal kronis merupakan ketidak mampuan total dari ginjal untuk mempertahankan homeostasis (Cibulka and Racek, 2011).

Ginjal dapat menyesuaikan diri dengan perubahan mendadak terhadap natrium, kalium dan asupan cairan. Sebelum penerimaan terapi pengganti ginjal,

nafsu makan pasien dapat menurunkan, disertai dengan penurunan berat badan dan penurunan albumin serum. Dalam klinik CKD, dengan pasien dilihat pada interval yang sering, tujuannya adalah untuk memulai dialisis sebelum pasien mengalami kurang gizi (Ahmed *and* Lowder 2012).

Tabel II.1 Stages Of Chronic Kidney Disease (CKD)

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan normal atau peningkatan ↑ GFR	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ↓ GFR	60-89
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan ↓ GFR yang Moderate	3A 45 – 59 3B 30 – 44
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan ↓ GFR yang berat	15-29
5	Gagal ginjal terminal	< 15 atau Dialisis
<i>The suffix p to be added to the stage in patients with proteinuria > 0.5 g/24h</i>		

Dua rumus yang biasa digunakan untuk menghitung kreatinin adalah rumus Cockcroft-Gault dan rumus MDRD (Ahmed *and* Lowder 2012).

Rumus Cockcroft-Gault

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (Kgs)} \times (0.85 \text{ if female})}{72 \times \text{Serum Cr}}$$

Rumus Modification Of Diet In Renal Disease (MDRD)

$$\text{GFR} = 186 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times (1.212 \text{ if black}) \times (0.742 \text{ if female})$$

2.1.6 Etiologi Chronic Kidney Disease (CKD)

Saat ini etiologi dasar yang lebih sering ditemukan adalah diabetes dan hipertensi. Di Amerika Serikat, sebagian besar kasus CKD (hingga 80%) disebabkan oleh diabetes atau hipertensi (Raghavan *and* Eknoyan, 2014). Faktor resiko klinis pada *Chronic Kidney Disease* yaitu : diabetes, hipertensi ,penyakit glomerular primer, penyakit autoimun, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, nefrolitiasis, obstruksi saluran kemih bawah, penyakit ginjal keturunan (autosomal dominan, penyakit ginjal polistik, yang alportsindroma), Obat-obat tertentu (sisplatin, protonpump inhibitor). Pada individu peningkatan risiko *Chronic*

Kidney Disease termasuk mereka yang lebih tua > 55 tahun; antarlain hipertensi atau diabetes; dan kelompok suku tertentu, seperti Afrika Amerika, penduduk asli Amerika, Hispanik, Asia, dan Kepulauan Pasifik (Drawz and Rahman, 2009).

Berdasarkan data dari Indonesian Renal Registry (IRR) pada tahun 2014, Urutan penyebab PGK baru dari data tahun 2014 masih sama dengan tahun sebelumnya. Penyakit ginjal hipertensi meningkat menjadi 37 % diikuti oleh Nefropati diabetika sebanyak 27 %. Glomerulopati primer, 10 %, Nefropati Obstruktif 7%, Pielonefritis kronik 7 %, Nefropati Lupus 1%, Nefropati Asam Urat 1%, Ginjal Polistik 1%, Tidak Diketahui 2% (Indonesian Renal Registry, 2014). Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan 34 % , hal ini tidak sesuai dengan data epidemiologi dunia yang menempatkan nefropati diabetika sebagai penyebab terbanyak (Indonesian Renal Registry, 2011).

2.1.7 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Pada ginjal yang normal terdapat sekitar 1 juta nefron, yang masing-masing memberikan kontribusi terhadap total laju filtrasi glomerulus. Dalam kerusakan ginjal (terlepas dari etiologi), ginjal memiliki kemampuan bawaan untuk mempertahankan laju filtrasi glomerulus, meskipun terjadi kerusakan progresif nefron, dengan cara hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi dari nefron-nefron yang masih sehat. Kemampuan adaptasi ini terus berlangsung sampai ginjal mengalami kelelahan dan akan tampak peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam plasma. Peningkatan kadar kreatinin plasma dari nilai dasar 0,6 mg/dl menjadi 1,2 mg/dl, meskipun masih dalam rentang normal, sebetulnya hal ini merepresentasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%. Hiperfiltrasi dan hipertrofi dari nefron yang tersisa, meskipun tampak sebagai hal yang menguntungkan, namun ternyata diduga sebagai penyebab utama progresifitas disfungsi ginjal, karena pada keadaan ini terjadi peningkatan tekanan pada kapiler glomerulus sehingga menyebabkan kerusakan kapiler-kapiler dan menuju ke keadaan glomerulosklerosis fokal dan segmental hingga glomerulosklerosis global faktor.

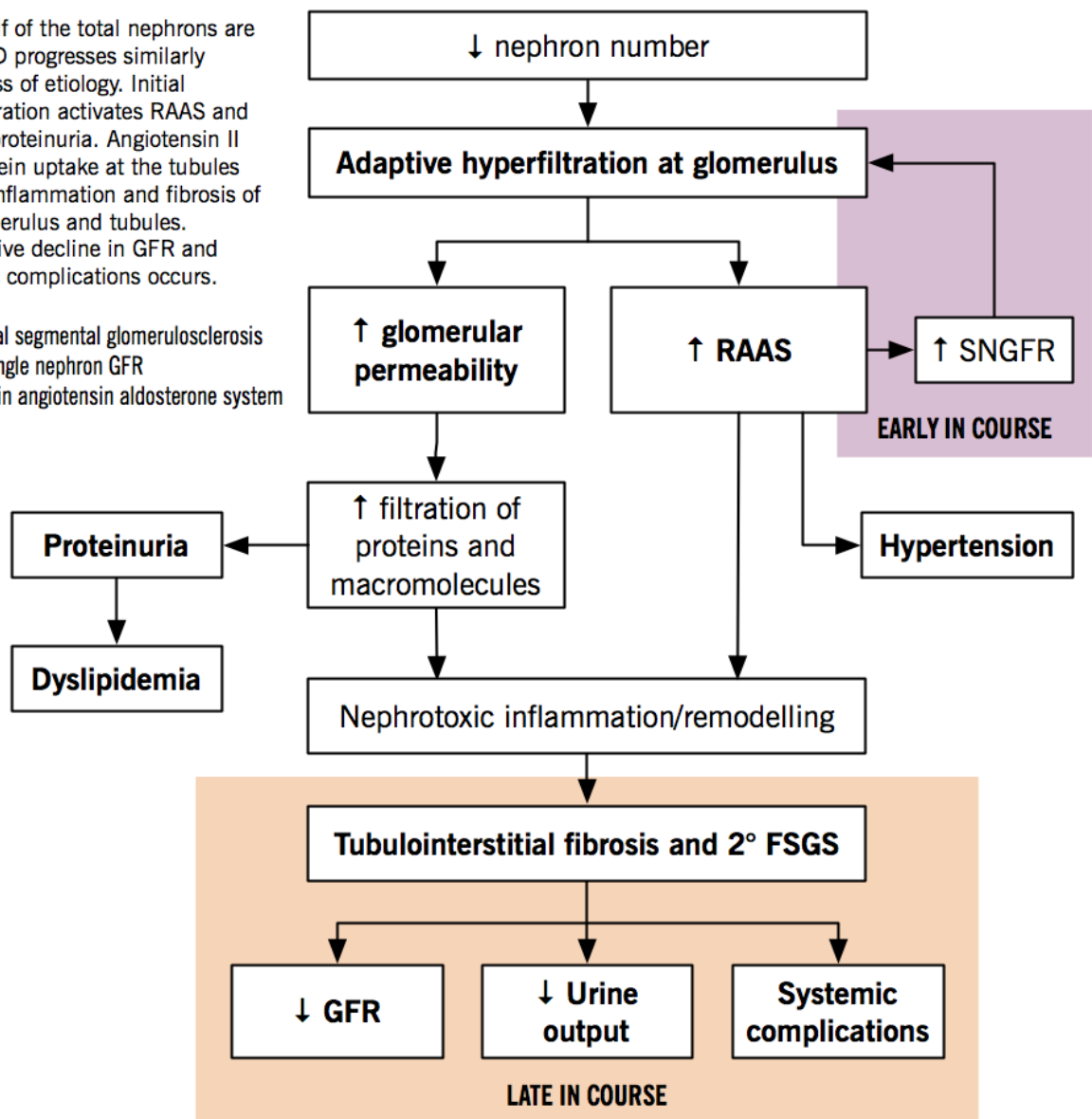
Faktor-faktor selain proses penyakit yang mendasarinya dan hipertensi glomerulus yang dapat mengakibatkan kerusakan pada ginjal progresif meliputi antarlain; hipertensi sistemik, Nefrotoksin (misalnya, obat anti-inflammatory

drugs [NSAID]), Penurunan perfusi (misalnya, dari dehidrasi berat atau episode shock), Proteinuria (selain menjadi penanda CKD), hiperlipidemia, hyperphosphatemia dengan deposisi kalsium fosfat, merokok, dan diabetes yang tidak terkontrol (Arora, 2016).

2.1.1. Pathogenesis of CKD (*Chronic Kidney Disease*)

Once half of the total nephrons are lost, CKD progresses similarly regardless of etiology. Initial hyperfiltration activates RAAS and causes proteinuria. Angiotensin II and protein uptake at the tubules causes inflammation and fibrosis of the glomerulus and tubules. Progressive decline in GFR and systemic complications occurs.

FSGS Focal segmental glomerulosclerosis
SNGFR Single nephron GFR
RAAS Renin angiotensin aldosterone system



Gambar 2.2 Patogenesis CKD (Wong, 2013).

2.1.8 Komplikasi pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.1.8.1 Keseimbangan Cairan Dan Elektrolit

Ginjal merupakan organ pengendali utama homeostasis cairan, elektrolit dan asam basa dalam tubuh. Perubahan fungsi ginjal dapat mengakibatkan homeostasis cairan, elektrolit dan asam basa terganggu. Gagal ginjal yang berada pada tahap yang lebih berat, tubulus tidak dapat lagi menukar K^+ / H^+ untuk Na^+ sehingga menyebabkan hiperkalemia yang berat yang nantinya dapat memicu terjadinya henti jantung, sehingga sisa-sisa metabolisme tidak dapat dikeluarkan dari dalam tubuh (Martono, 2015)

Natrium (Hipernatrium) dan Air

Hipernatremia adalah masalah elektrolit umum yang didefinisikan sebagai peningkatan konsentrasi natrium serum pada nilai yang melebihi 145 mmol / L. Hal ini didefinisikan sebagai suatu kondisi hiperosmolar yang disebabkan oleh penurunan kadar elektrolit cairan tubuh total. Hipernatremia adalah “masalah air,” bukan masalah homeostasis natrium (Lukitsch, 2016). Hipernatremia biasanya disebabkan oleh defisiensi air dalam tubuh relatif terhadap natrium, seperti pada diabetes insipidus. Hipernatremi dapat juga diakibatkan kelebihan aldosteron, yang menyebabkan retensi natrium berlebih (O’Callaghan C, 2007). Ekskresi natrium terutama dilakukan oleh ginjal. Pengaturan ekskresi ini dilakukan untuk mempertahankan homeostasis natrium, yang sangat diperlukan untuk mempertahankan volume cairan tubuh. Natrium difiltrasi bebas di glomerulus, direabsorpsi secara aktif 60-65% di tubulus proksimal bersama dengan H_2O dan klorida yang direabsorpsi secara pasif, sisanya direabsorpsi di lengkung henle (25-30%), tubulus distal (5%) dan duktus koligentes (4%). Sekresi natrium di urine < 1% (Yaswir dan Ferawati, 2012). Jumlah natrium dalam tubuh merupakan gambaran keseimbangan antara natrium yang masuk dan natrium yang dikeluarkan. Kadar natrium normal dalam tubuh ialah 135-145 mmol/L (Tambajong dkk, 2016).

Hiperkalemi

Hiperkalemia merupakan masalah yang penting pada gagal ginjal kronik. Hiperkalemia merupakan komplikasi interdialitik yaitu komplikasi yang terjadi selama periode antar hemodialisis. Keadaan hiperkalemia mempunyai resiko

untuk terjadinya kelainan jantung yaitu aritmia yang dapat memicu terjadinya *cardiac arrest* yang merupakan penyebab kematian mendadak (Haryanti dan Nisa, 2015). Hiperkalemia berpotensi mengancam nyawa pada kondisi dimana kalium serum melebihi 5,5 mmol /L. Hal ini dapat disebabkan oleh ekskresi ginjal berkurang, terlalu banyak asupan atau kebocoran kalium dari ruang intraseluler. Selain gagal ginjal akut dan kronis, hypoaldosteronism, dan kerusakan jaringan besar seperti pada rhabdomyolysis, adalah kondisi khas yang mengarah ke hiperkalemia (Lehnhardt and Kemper, 2010). Hiperkalemia adalah komplikasi umum pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal stadium akhir (Hope, 2012).

2.1.8.2 Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik biasanya terjadi ketika EGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) turun di bawah 25-30 mL / menit. Serum bikarbonat biasanya dipertahankan antara 23 dan 29 meq / L dan pH darah antara 7,38 dan 7,42. Pada orang dewasa sekitar 1 meq / kg Asam yang dihasilkan dari metabolisme makanan dan penyerapan anion organik dari saluran pencernaan. Ginjal harus menghasilkan sejumlah basa untuk menetralkan beban asam endogen dan juga menyerap kembali besar jumlah bikarbonat yang disaring oleh glomerulus (~ 4500 mEq / hari) untuk menjaga keseimbangan asam-basa. Beban ekskresi asam oleh ginjal terjadi melalui ekskresi ion hidrogen baik dalam bentuk asam titratable dan amonium. Namun, mekanisme utama terjadinya asidosis metabolik pada CKD yaitu menurun ekskresi amonium. Penurunan ekskresi amonium ini terutama akibat dari penurunan jumlah fungsi nefron (Treger and Kraut, 2014).

Asidosis metabolik ditandai dengan penurunan pH dan konsentrasi serum HCO_3 , yang bisa diakibatkan dari penambahan asam organik ke cairan ekstraseluler (misalnya, asam laktat, ketoacids), kehilangan menyimpan HCO_3 (misalnya, diare), atau akumulasi asam endogen karena gangguan fungsi ginjal (misalnya, fosfat, sulfat) (Dipiro *et al*, 2015). Proses ini mungkin berkontribusi terhadap beberapa efek samping asidosis metabolik. Efek samping utama dari asidosis metabolik yang tidak diobati antara lain pengecilan otot, penyakit tulang, progresi CKD, dan peningkatan kematian (Treger and Kraut, 2014).

2.1.8.3 Hiperparatiroidisme dan Osteodistrofi

Gagal ginjal kronis dikaitkan dengan komplikasi luas, dan *renal osteodystrophy* (ROD) adalah salah satu komplikasi dari CKD. Gejala osteodistrofi ginjal terlihat hanya dalam sekitar 10% dari pasien pra-dialisis, tetapi ketika mereka telah berada di dialisis selama beberapa tahun, 90% dari mereka akan memiliki gejala. Ketika laju filtrasi glomerulus (GFR) jatuh 50% dari normal, lebih dari 50% pasien menunjukkan histologi tulang yang abnormal. Sebanyak 90% pasien dengan gagal ginjal stadium akhir dengan hemodialisis memiliki riwayat tulang yang abnormal (Onyemekeihia *et al*, 2012).

Osteodistrofi ginjal adalah perubahan histologis yang terjadi pada struktur tulang pada pasien CKD. ginjal adalah tempat utama untuk mengekskresi fosfat dan 1-a-hidroksilasi vitamin D. CKD dapat memperparah hyperphosphatemia pada pasien akibat penurunan jumlah dari 1,25 hidroksi-vitamin D yang mencerminkan berkurangnya sintesis dari parenkim jaringan parut. sebagai tambahan, ekskresi fosfat pada ginjal akan berkurang. secara bersamaan, kedua proses tersebut menyebabkan kadar serum kalsium menurun sehingga mengakibatkan peningkatan sekresi PTH (*Parathyroid hormone*) (Thomas *et al*, 2008).

2.1.8.4 Hiperurisemia

Beberapa agen fisiologis dan patologis dapat menurunkan ekskresi urat dan menyebabkan peningkatan kadar urat plasma, yang juga dapat mencetuskan serangan akut gout pada individu yang kadar urat plasma sudah di batas atas karena penurunan proporsi ekskresi urat terhadap LFG. Hiperurisemia bisa terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat, penurunan ekskresi asam urat urin, atau gabungan keduanya (Lugito, 2013). Hiperurisemia telah dikaitkan dengan fungsi ginjal yang memburuk, sindrom metabolik, dan hipertensi. Meskipun implikasi klinis dari temuan ini belum sepenuhnya jelas, tingkat serum urat dapat menjadi faktor risiko tambahan untuk skrining dan pengobatan pada pasien di bawah evaluasi atau berisiko dengan kondisi ini (Gaffo *and* Saag, 2008).

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Asam urat merupakan zat hasil akhir metabolisme purin dalam tubuh yang dibuang melalui urin. Hiperurisemia bisa terjadi karena

peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya (Aggun dkk, 2016).

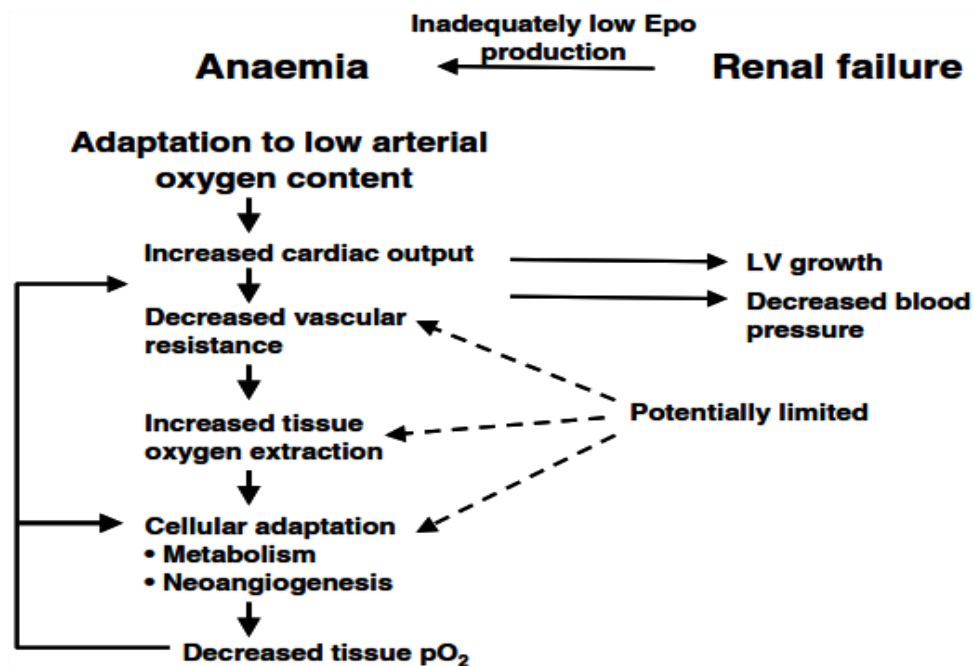
2.1.8.5 Hipertensi

Telah diketahui bahwa ginjal memainkan peran penting dalam mengontrol tekanan darah sistemik, dan terlibat dalam patogenesis hipertensi, yang merupakan faktor risiko utama untuk gangguan kardiovaskular seperti stroke, gagal jantung, penyakit pembuluh darah, dan penyakit *end stage renal*, dan merupakan penyebab penting dan kematian (Sasamura, 2012).

Hipertensi dapat menyebabkan CKD, CKD juga dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi terjadi karena berbagai macam multifaktor. Faktor-faktor ini meliputi retensi natrium, terjadinya peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin dan sistem saraf simpatik, dan gangguan sintesis oksida nitrat dan endotelium-dimediiasi vasodilatasi pada pasien uremik (Riggen and Agarwal, 2014).

2.1.8.6 Anemia

Anemia merupakan hal yang sering terjadi pada penyakit ginjal kronik (O'Callaghan C, 2007). Sekitar 90% dari hormon *erythropoietin* diproduksi oleh ginjal. Dalam kondisi fisiologis normal, hipoksia menyebabkan peningkatan produksi *erythropoietin* oleh ginjal, yang kemudian menstimulasi eritropoiesis. Karena terjadinya penurunan fungsional ginjal pada pasien CKD, ginjal tidak mampu memproduksi *erythropoietin* dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi kondisi hipoksia (O'Mara, 2008).



Gambar 2.3 Dampak klinis dari anemia yang disebabkan gagal ginjal (Eckardt, 2001).

Penyebab lain dari anemia pada pasien dengan CKD antara lain defisiensi zat besi, adanya inflamasi, defisiensi asam folat dan vitamin B₁₂, dan akumulasi uremik (Hassan, 2015). Anemia pada CKD biasanya dimulai pada CKD Tahap 3, yaitu, GFR <60 mL / menit / 1.73 m². Anemia terjadi pada 42%, 54% dan 76% pada masing-masing pasien CKD Tahap 3, 4 dan 5, dan lebih berat pada pasien diabetes. Anemia meningkatkan resiko kematian yang disebabkan oleh diabetes, gagal jantung, dan CKD (Besarab, 2011).

2.1.9 Penatalaksanaan Terapi Pada Pasien Chronic Kidney Disease (CKD)

Penatalaksanaan gagal ginjal kronik dapat dilakukan dua tahap yaitu dengan terapi konservatif dan terapi pengganti ginjal. Tujuan dari terapi konservatif adalah mencegah memburuknya faal ginjal secara progresif, dengan pengaturan diet protein yang berfungsi untuk mencegah atau mengurangi azetomia, diet kalium untuk mencegah terjadinya hiperkalemi yang membahayakan pasien, diet kalori untuk menambah energi pasien gagal ginjal yang sering mengalami malnutrisi dan pengaturan kebutuhan cairan, mineral, dan elektrolit berguna untuk mengurangi kelebihan beban sirkulasi dan intoksikasi cairan. Jika penanggulangan konservatif tidak lagi dapat mempertahankan fungsi ginjal maka dilakukan terapi pengganti ginjal yaitu hemodialisis yang merupakan penggunaan terapi pengganti ginjal terbanyak. (Haryanti dan Nisa, 2015).

2.1.9.1 Keseimbangan Cairan Dan Elektrolit

Natrium dan air

Hipernatremia bila konsentrasi natrium plasma meningkat di atas normal (135-145 mEq/L). Hiponatremia biasanya berkaitan dengan hipoosmolalitas (Yaswir *and* Ferawati, 2012). Sebgiaan besar hipernatremia berawal dari kehilangan air yang tak tergantikan, sehingga volume tubuh biasanya rendah. Oleh karena itu, pertanahanan utama tubuh untuk melawan hipernatremia adalah rasa haus. Untuk terapi hipernatremi antara lain dengan melakukan koreksi penyebab yang mendasari. Tergantung pada tingkat keparahan, penggantian air dilakukan dengan asupan air secara oral atau intervena dengan larutan dextrosa (glukosa) 5% (O'Callaghan C, 2007).

Hiperkalemi

Hiperkalemia adalah komplikasi umum pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal stadium akhir. Manajemen hiperkalemia tergantung pada sejauh mana peningkatan kalium dan gejala pasien terkait. Sodium polystyrene sulfonate (SPS) biasanya digunakan dalam kombinasi dengan agen katarsis untuk meningkatkan eliminasi fekal kalium serta untuk mencegah sembelit yang dapat disebabkan oleh terapi SPS; Namun, penggunaan bersamaan SPS dan sorbitol meningkatkan risiko untuk cedera gastrointestinal. Diperkirakan bahwa setiap gram SPS mengikat dan mengekskresikan sekitar 0,66 mEq kalium; dengan tidak adanya diare (yaitu, penggunaan SPS tanpa agen katarsis), 1 g SPS mengikat dan mengekskresikan sekitar 1 mEq kalium. Pada pasien CKD tanpa gejala dengan hiperkalemia ringan, administrasi kronis SPS (Sodium polystyrene sulfonate) dapat berguna dalam mencegah peningkatan kalium serum lebih lanjut. SPS telah terbukti kurang efektif bila diberikan sebagai dosis tunggal. Oleh karena itu, diberikan 4 kali dalam sehari dengan cara per-oral atau rektum pada pasien dengan CKD selama sekitar satu minggu untuk eliminasi kalium yang optimal (Hope, 2012).

Untuk terapi lain hiperkalemi yaitu dilakukan terapi diet rendah kalium dengan tidak mengkonsumsi obat-obatan atau makanan yang mengandung kalium tinggi. Jumlah yang diperbolehkan dalam diet adalah 40 hingga 80 mEq/hari. Makanan yang mengandung kalium seperti sup, pisang, dan jus buah murni.

Pemberian kalium yang berlebihan akan menyebabkan hiperkalemia yang berbahaya (Haryanti dan Nisa, 2015).

2.1.9.2 Asidosis metabolik

Terjadinya asidosis metabolik pada CKD yaitu menurun ekskresi amonium. Penurunan ekskresi amonium ini terutama akibat dari penurunan jumlah fungsi nefron. Berdasarkan bukti bahwa asidosis metabolik dikaitkan dengan perkembangan penyakit ginjal kronis atau memburuknya penyakit tulang, dan meningkatkan kematian, beberapa ahli telah menyarankan pemberian basa untuk pasien dengan konsentrasi serum bikarbonat ≤ 22 mEq / L (Treger and Kraut, 2014).

Terapi alkali harus digunakan untuk mempertahankan bikarbonat serum sekitar 24 mEq / L. Alkali umum digunakan termasuk natrium bikarbonat dan natrium sitrat. Natrium bikarbonat dapat diberikan dengan dosis harian 0,5-1 mEq / kg / hari. Pada pasien dengan CKD, yang bukan dialisis, dapat diberikan dalam bentuk natrium bikarbonat atau natrium sitrat, setelah bikarbonat serum turun di bawah nilai rata-rata normal 24 mmol / L. Setelah serum bikarbonat telah mencapai nilai target, maka dikurangi pemberian dasar untuk kuantitas yang dibutuhkan untuk menetralkan beban asam endogen. Hati-hati untuk tidak menaikkan serum bikarbonat di atas 24 mmol / L (Treger and Kraut, 2014). Pasien dengan CKD yang menerima suplementasi bikarbonat menunjukkan penurunan lebih lambat dalam fungsi ginjal (Arora, 2016).

2.1.9.3 Osteodistrofi dan Minarel (Bone and Mineral Disorder)

Istilah “ Gangguan Mineral Dan Tulang Terkait CKD ” terdiri dari kelainan pada tulang dan metabolisme mineral. Osteodistrofi ginjal adalah spektrum perubahan histologis, yang terjadi pada struktur tulang pasien CKD. ginjal adalah tempat utama untuk ekskresi fosfat dan 1- α -hidroksilasi vitamin D. Pada pasien CKD akan mengarah pada terjadinya hyperphosphatemia sebagai akibat dari kurang memadai 1, 25 dihydroxy-vitamin D tersebut mencerminkan berkurang sintesis dari parenkim jaringan parut. Selain itu, ekskresi fosfat ginjal berkurang. Bersama kedua proses tersebut menyebabkan, kadar kalsium serum menurun mengakibatkan peningkatan sekresi Hormon Paratiroid. Hal ini juga

meningkatkan tingkat kalsium dengan meningkatkan reabsorpsi tulang dan meningkatkan 1- α -hydroxylation of 25-hydroxy vitamin D disintesis oleh hati.

Tujuan prinsip pengobatan gangguan tulang dan mineral CKD terkait penurunan tingkat fosfor. Perawatan awal dengan membatasi asupan fosfor makanan ketika fosfat atau tingkat hormon paratiroid mulai naik. Menurut pedoman KDOQ kadar fosfor serum harus dipertahankan antara 2,7 dan 4,6 mg / dL pada pasien dengan stadium 3 dan 4 CKD, dan antara 3,5 dan 5,5 mg / dL pada individu dengan stadium 5 CKD. Kelas yang berbeda dari pengikat fosfat dapat digunakan untuk mencapai tujuan ini. Untuk terapi kronis, formulasi yang berbasis kalsium untuk manajemen hyperphosphatemia terkait CKD, merupakan kelas yang paling banyak digunakan sebagai pengikat fosfat (*Phosphate Binders*) dan telah menggantikan pengikat fosfat berbasis aluminium sejak toksisitas terkait aluminium telah diketahui. Selain pengikat fosfat, beberapa kelas lain dari obat telah dikembangkan untuk mengelola gangguan mineral terkait CKD. Mengingat berkurangnya 1-hidroksilasi vitamin D akibat gagal ginjal, vitamin D dan senyawa terkait mungkin diperlukan untuk meningkatkan konsentrasi kalsium serum yang cukup untuk menekan sekresi hormon paratiroid. Pasien juga dapat diberikan calcimimetic, agen yang meningkatkan sensitivitas kalsium dari reseptor *calcium-sensing* oleh kelenjar paratiroid, terjadi penurunan pengatur sekresi paratiroid hormon dan mengurangi hiperplasia kelenjar paratiroid (Thomas *et al*, 2008).

2.1.9.4 Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Hiperurisemia bisa dikontrol dengan diet rendah purin dan konsumsi obat penurun kadar asam urat (Anggun dkk, 2016). Serta menghindari obat-obatan yang meningkatkan kadar asam urat serum terutama diuretik. Pada hiperurisemia asimtomatik terapi farmakologik dimulai jika kadar asam urat serum >9 mg/dL. Target terapi adalah menurunkan kadar asam urat serum sampai di bawah 6,8 mg/dL (lebih baik sampai 5-6 mg/ dL). Jenis *urate lowering agent* yang pertama yaitu golongan xanthine oxidase inhibitor dengan cara kerja penghambatan oksidasi hipoxantin menjadi xantin, dan xantin menjadi asam urat. Obat yang termasuk golongan ini adalah allopurinol. Diberikan mulai dosis 100

mg/hari dan dinaikkan tiap minggu sampai tercapai target (rata-rata diperlukan minimal 300 mg/hari). Pada gangguan fungsi ginjal dosis harus disesuaikan (Hidayat, 2009).

2.1.9.5 Hipertensi

Di seluruh dunia, hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular dan ginjal. Di Amerika Serikat, hipertensi 80-85% pasien dengan CKD dan merupakan penyebab kedua ESRD (*End Stage Renal Disease*) di Amerika Serikat setelah diabetes. hipertensi yang tidak terkontrol dikaitkan dengan percepatnya perkembangan dari ESRD (Riggen *and* Agarwal, 2014).

Hipertensi menyebabkan kerusakan langsung pembuluh darah nefron sehingga ginjal kehilangan kemampuan autoregulasi tekanan dan laju filtrasi glomerulus dengan hasil akhir hiperfiltrasi yang bermanifestasi sebagai albuminuri (Rachmadi, 2010). Aktivasi sistem aldosteron renin-angiotensin (RAAS) memberikan kontribusi untuk pengembangan hipertensi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Blokade Raas adalah strategi yang paling banyak digunakan untuk mencegah perkembangan penyakit ginjal kronis, baik dengan ada dan tanpa adanya diabetes (Thomas, 2014).

Untuk pengobatan HTN (*High blood pressure*) yang juga harus diikuti pada pasien CKD. Modifikasi gaya hidup dan intervensi diet harus selalu dilakukan pada pasien CKD dengan hipertensi. Pembatasan natrium dapat menghasilkan penurunan dari substansial BP (tekanan darah), dan terutama melibatkan pengurangan asupan “asin” makanan olahan. Indikasi untuk pengobatan hipertensi, target terapi dengan BP (*Blood Pressure*) <130/80 mmHg CKD tanpa proteinuria dan BP 120-129 / 75-79 mmHg CKD dengan proteinuria *First line Agents*-nya ACEI atau ARB dengan GFR > 20 mL / menit / 1,73 m², Kebanyakan pasien CKD dengan HTN (*The prevalence of hypertension*) membutuhkan 2 atau lebih obat antihipertensi. Untuk pilihan kedua dan ketiga atau dikenal *Second and Third Line Agents* yaitu dengan penambahan terapi thiazide dan atau CCB, jika anti agen Raas adalah pilihan terapi pertama dengan GFR ≥ 40 mL / menit / 1,73 m² dan penambahan 2 *Agen Loop* contohnya bumetanide vs furosemide (dosis dua kali sehari) atau torsemide (dosis sekali sehari) dan atau CCB, jika anti agen

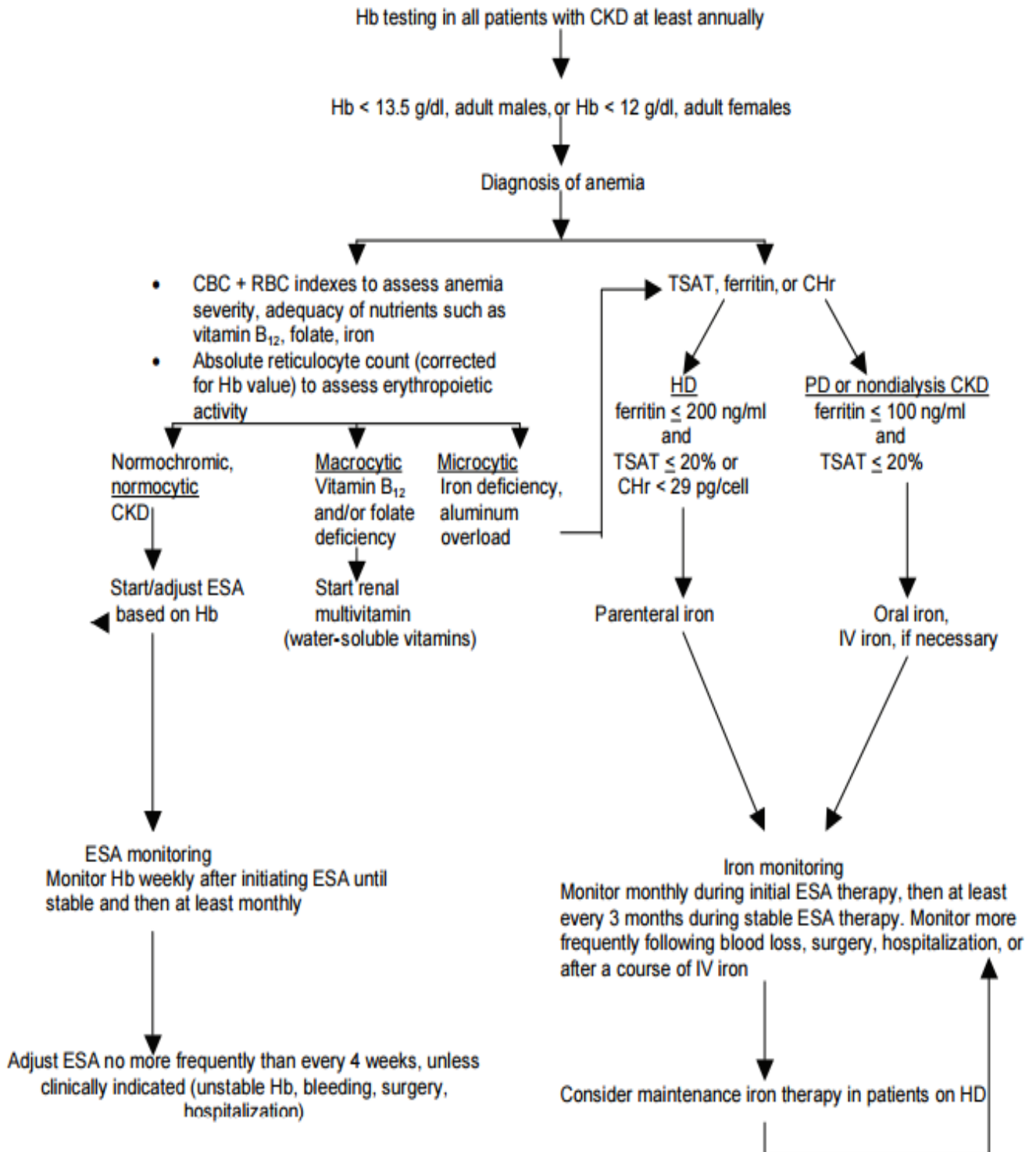
Raas adalah pilihan terapi pertama dengan GFR <40 mL / menit / 1,73 m² (Cohen and Townsend, 2011).

2.1.9.6 Anemia

Anemia pada CKD dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup dan peningkatan penyakit kardiovaskular, rawat inap, gangguan kognitif, dan kematian (Babitt and Lin, 2012). Dengan perbaikan anemia, terdapat perbaikan dalam perkembangan kognitif, fungsi jantung, dan ketahanan fisik serta menurunnya mortalitas (Mahesa dan Rachmadi, 2010).

Untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis yang tidak dalam dialisis, zat besi oral atau besi IV dapat digunakan untuk suplemen zat besi (Siddiqui *et al*, 2012). Rekomendasi KDOQI menyebutkan target hemoglobin 11 hingga 12 g/dL pada penderita CKD, dan penderita dengan kadar feritin serum < 100 ng/mL harus mendapat suplementasi besi (Rachmadi, 2010). Terapi besi oral dengan garam besi ferro yang tidak berlapis enterik dan *sustained release*, dianjurkan pada dosis harian 200 mg. Pada anemia defisiensi vitamin B12, pemberian terapi suplemen vitamin B12 Oral tampaknya sama efektif dengan parenteral. Cobalamin oral dimulai pada dosis 1 sampai 2 mg sehari selama 1 sampai 2 minggu, diikuti dengan 1 mg setiap hari.

Anemia defisiensi asam folat diberi terapi, Oral asam folat 1 mg setiap hari selama 4 bulan biasanya cukup untuk pengobatan anemia karena defisiensi asam folat, kecuali etiologi tidak dapat diperbaiki. Jika terjadi malabsorpsi, maka dosis harian harus ditingkatkan sampai 5 mg. Pemberian epoetin alfa dengan dosis awal adalah 50 sampai 100 unit / kg tiga kali seminggu. Jika Hb tidak meningkat setelah 6 sampai 8 minggu, dosis dapat meningkat menjadi 150 unit / kg tiga kali seminggu (Dipiro *et al*, 2015).



Gambar 2.4 Pengobatan Anemia (O'Mara, 2008).

*Keterangan : CBC, *complete blood count*; CHr, *reticulocyte hemoglobin*; CKD, *chronic kidney disease*; ESA, *erythropoiesis stimulating agent*; Hb, *hemoglobin*; HD, *hemodialysis*; IV, *intravenous*; PD, *peritoneal dialysis*; PO, *by mouth*; RBC, *red blood cell*; TSAT, *transferrin saturation*.

2.2 Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.1 Definisi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

World Health Organization (WHO) mendefinisikan anemia dengan konsentrasi hemoglobin $< 13,0$ gr/dl pada laki-laki dan wanita postmenopause dan $< 12,0$ gr/dl pada wanita lainnya (NKF-DOQI, 2002). Sebaliknya, *The European Best Practices Guidelines for the Management of Anemia Patients with Chronic Renal* mendefinisikan anemia menurut usia dan jenis kelamin. Anemia didefinisikan sebagai konsentrasi Hb $< 11,5$ g / dl pada wanita, $< 13,5$ g / dl pada pria ≤ 70 tahun, dan < 12 g / dl pada pria > 70 tahun (O'Mara, 2008).

Anemia pada CKD didefinisikan sebagai Hb (hemoglobin) < 12 g / dL (wanita) atau $< 13,5$ g / dL (pria), dengan ketersediaan besi yang memadai dengan parameter: TSAT (*Transferrin Saturation*) $> 20\%$ dan ferritin > 100 ng / mL. Pada CKD Tahap 5, target ferritin adalah > 200 ng / mL (Besarab, 2011). Anemia pada CKD dapat disebabkan oleh menurunnya produksi eritropoietin atau kekurangan zat besi (Mahesa dan Rachmadi, 2010). Penyebab lain dari anemia pada pasien dengan CKD antara lain defisiensi zat besi, adanya inflamasi, defisiensi asam folat dan vitamin B12, dan akumulasi uremik (Hassan, 2015).

2.2.2 Epidemiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Anemia merupakan temuan yang umum pada pasien CKD, dengan prevalensi yang meningkat secara bertahap pada saat penuruna eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) (G Tsagalis, 2011). Pada tahun 2007-2010 sekitar 14,0% dari populasi orang dewasa AS ditemukan dengan status CKD. umumnya anemia pada populasi dengan CKD dua kali lipat (15,4%) dari pada populasi anemia tanpa CKD (7,6%). Prevalensi anemia meningkat dengan tahap CKD, dari 8,4% pada stage 1 samapai 53,4% pada stage 5. Sebanyak 22,8% dari pasien CKD dengan anemia dilaporkan dirawat karena anemia selama 3 bulan sebelumnya, 14,6% dari pasien pada tahap CKD 1-2 dan 26,4% dari pasien pada tahap 3-4 (Stauffer and Fan, 2014).

Anemia sering terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Studi landmark yang dilakukan oleh Obrador *et al*, menunjukkan bahwa di antara pasien dialisis, 68% dari pasien dengan CKD stadium lanjut yang diharuskan terapi pengganti ginjal dengan hematokrit < 30 mg / dL; di antaranya, 51% dari pasien

dengan hematokrit < 28 mg / dL. Selain itu, meskipun anemia tidak ditemukan pada tahap awal CKD, pasien dengan CKD stage 3 memiliki prevalensi anemia 5,2%, sedangkan pasien dengan CKD stage 4 memiliki prevalensi anemia 44,1% (Lerma, 2015).

2.2.3 Etiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Anemia biasanya dikelompokkan menjadi tiga kategori etiologi: penurunan produksi RBC (*Red Blood Cell*), peningkatan kerusakan RBC, dan kehilangan darah. Anemia penyakit kronis dan anemia CKD keduanya dikaitkan dengan kategori penurunan produksi RBC. Ketika klasifikasi anemia didasarkan pada morfologi sel darah merah, baik anemia penyakit kronis dan penyakit ginjal kronis biasanya dikaitkan dengan klasifikasi anemia normositik normokrom (Lerma, 2015).

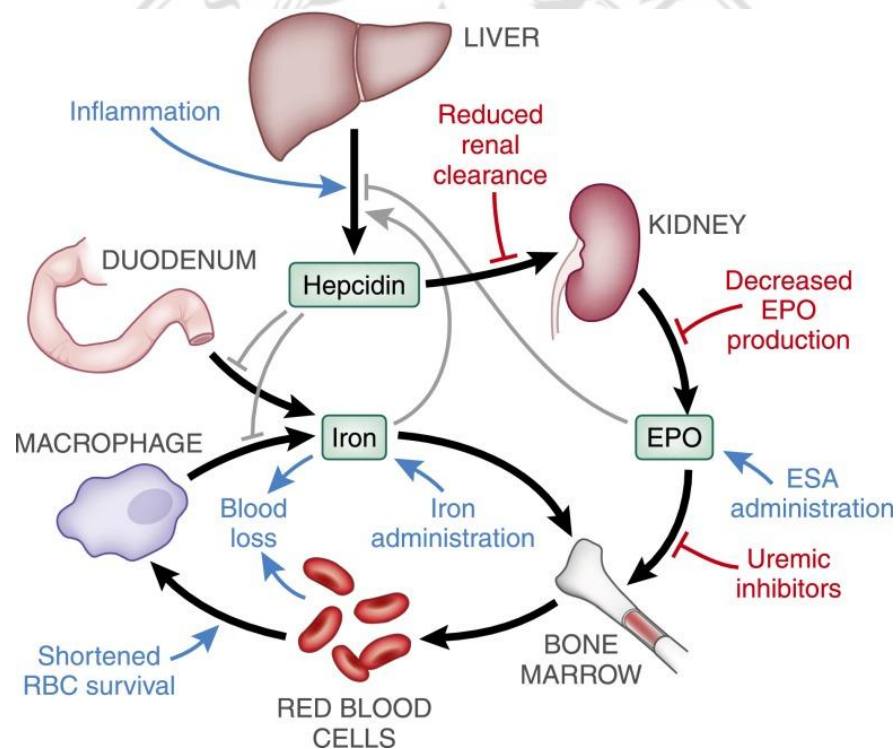
Anemia pada CKD terutama disebabkan karena defisiensi relatif dari eritropoietin, namun ada faktor-faktor lain yang dapat mempermudah terjadinya anemia, antara lain memendeknya umur sel darah merah, inhibisi sumsum tulang, dan paling sering defisiensi zat besi dan folat. Selain itu, kondisi komorbid seperti hemoglobinopati dapat memperburuk anemia pada pasien CKD (Ismatullah, 2015).

Tabel II.2 Etiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Etiologi	Penjabaran Etiologi
Penyebab utama	Defisiensi relatif dari eritropoietin
Penyebab tambahan	<ul style="list-style-type: none"> - Kekurangan zat besi - Inflamasi akut dan - Kronik Pendeknya masa hidup eritrosit - Bleeding diathesis - Hiperparatiroidisme/ fibrosis sumsum tulang
Kondisi komorbiditas	Hemoglobinopati, hipotiroid, hipertiroid, kehamilan, HIV, autoimun, obat imunosupresif

2.2.4 Patofisiologi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Sementara anemia pada CKD dihasilkan dari beberapa mekanisme (defisiensi besi, folat, vitamin B₁₂; perdarahan gastrointestinal; hiperparatiroidisme parah; inflamasi sistemik; dan memendeknya umur sel darah merah), penurunan sintesis *erythropoietin* adalah etiologi yang paling penting dan spesifik penyebab anemia pada CKD. *Erythropoietin* adalah glikoprotein yang disekresi oleh ginjal fibroblas interstitial dan sangat penting untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel darah merah pada sumsum tulang. Pada pasien CKD, atrofi tubular menghasilkan fibrosis tubulointerstitial, yang menghambat sintesis *erythropoietin* pada ginjal dan menyebabkan terjadinya anemia (Thomal *et al*, 2008).



Gambar 2.5 Skema representasi dari mekanisme yang mendasari anemia pada CKD (Babitt and Lin, 2012).

*Keterangan: Panah hitam dan abu-abu mewakili kondisi fisiologi normal (hitam untuk besi dan hormonal fluks, abu-abu untuk proses regulasi). Panah merah mewakili efek tambahan dari CKD (biru untuk aktivasi, merah untuk inhibitor)

Besi dan *erythropoietin* sangat penting untuk produksi sel darah merah di dalam sumsum tulang. Ketersediaan besi dikendalikan oleh hepcidin hormon hati, yang mengatur penyerapan zat besi dan daur ulang besi dari sel-sel darah merah

yang sudah tua dan dihancurkan oleh makrofag. Ada beberapa umpan balik siklus yang mengontrol kadar hepcidin, termasuk besi dan *erythropoietin*. Pada pasien CKD (terutama pada pasien penyakit ginjal stadium akhir hemodialisis), kadar hepcidin ditemukan sangat tinggi, diduga karena penurunan klirens ginjal dan induksi akibat inflamasi, yang mengarah pada terbatasnya eritropoiesis besi. CKD juga menghambat produksi EPO diginjal, dan juga dapat menyebabkan inhibitor sirkulasi uremik-diinduksi eritropoiesis) memendeknya umur sel darah merah, dan kehilangan darah (Babitt *and* Lin, 2012).

2.2.5 Komplikasi Anemia

Anemia merupakan salah satu temuan laboratorium dan klinis pada penyakit ginjal kronis (CKD). Kehadiran anemia pada pasien CKD memiliki berbagai dampak penting secara klinis. Anemia berkontribusi terhadap peningkatan cardiac output, pengembangan hipertrofi ventrikel kiri, angina, dan gagal jantung kongestif. Menurut pengetahuan saat ini, anemia juga berkontribusi terhadap perkembangan CKD dan merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada pasien CKD (Zadrazil *and* Horak, 2015).

Hipoksia

Hipoksia adalah stimulus yang paling ampuh untuk produksi *erythropoietin* oleh ginjal. Pada Orang yang sehat, *erythropoietin* membantu meningkatkan produksi sel darah merah, sehingga meningkatkan konsentrasi oksigen dalam darah, sehingga memperbaiki kondisi hipoksia tersebut. (Lerma, 2015)

Sindrom Anemia Cardiorenal

Anemia, jika dalam kondisi berat, akan mengarah pada kompensasi hipertrofi ventrikel kiri. kompensasi LVH (*left ventricular hypertrophy*) pada akhirnya akan mengarah pada gagal jantung kongestif, yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke ginjal, yang mengakibatkan kerusakan ginjal lebih lanjut. Levin *et al*, memperkirakan bahwa untuk setiap 1 g penurunan konsentrasi hemoglobin, ada peningkatan risiko 6% dari Hipertrofi ventrikel kiri pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Foley *et al*, memperkirakan bahwa seperti 1 g

penurunan konsentrasi hemoglobin juga diartikan dalam peningkatan 42% pada dilatasi ventrikel kiri pada pasien CKD dengan stadium 5 (Lerma, 2015).

Penyakit kardiovaskular

Anemia telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Dalam studi hasil parktek dialisi atau *The Dialysis Outcomes Practice Pattern Study* (DOPPS) yang melibatkan beberapa negara dan menunjukkan penurunan konsentrasi Hb kurang < 11g / dL, terjadi peningkatan terkait dalam tingkat rawat inap dan kematian pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Ofsthun *et al* menganalisa database dari *Fresenius Medical Care of North America* (FMCNA) (seleksi dibatasi untuk pasien dalam sensus selama 6 bulan berturut-turut dari tanggal 1 Juli 1998, sampai 30 Juni 2000) dan menunjukkan bahwa semakin lama pasien dengan gagal ginjal kronis stadium 5 dengan konsentrasi hemoglobin yang <11 g / dL, akan lebih meningkatkan resiko kematian akibat kardiovaskular. (Lerma, 2015).

2.2.6 Data Lab dan Data Penunjang Pasien Dengan Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Karena eritropoietin bukan satu-satunya penyebab anemia Pada pasien CKD, evaluasi awal harus mencakup berbagai tes yang memberikan informasi tentang aktivitas sumsum tulang (G Tsagalis, 2011). Tindakan yang digunakan untuk menilai anemia dan penyebabnya meliputi hemoglobin, hematokrit, dan ketersediaan zat besi (yang diukur secara langsung oleh biopsi sumsum tulang, atau secara tidak langsung yang diukur dengan serum feritin, tingkat kejenuhan transferrin, dan persentase sel darah merah hipokromik atau retikulosit) (NKF-DOQI, 2002).

Tabel II.3 Nilai Parameter Hematologi Normal

Tes	Rentang refrensi (y)			
	2-6	6-12	12-18	18-49
Hemoglobin (R/dL)	11,5-15,5	11,5-15,5	M 13,0-16,0 F 12,0-16,0	M 13,5-17,5 F 12,0-16,0
Hematocrit (%)	34-40	35-45	M 37-49 F 36-46	M 41-54 F 36-49
MCV (fL)	75-87	77-95	M 78-98	80-100

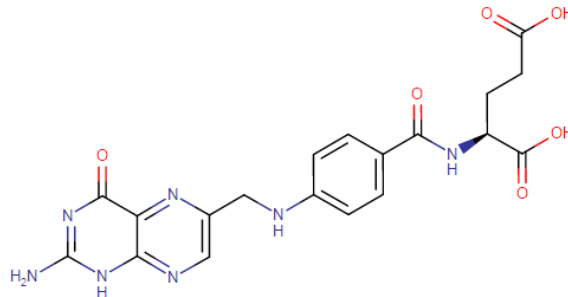
			F 78-102	
MCHC (%)		31-37	31-37	31-37
MCH (pg)	24-30	25-33	25-35	26-34
SDM (juta/mm³)	M 3,9-5,3	M 4,0-5,2	M 4,5-5,3	M 4,5-5,9
Jumlah retikulosit, absolute (%)				0,5-1,5
Besi serum (mcg/dL)		50-120	50-120	M 50-160 F 40-150
TIBC (mcg/dL)	250-400	250-400	250-400	250-400
RDW (%)				11-16
Ferritin (ng/mL)	7-140	7-140	7-140	M 15-200 F 12-150
Folat (ng/mL)				1,8-16,0
Vitamin B₁₂ (pg/ML)				100-900 ³
Eritropoietin (Mu/ML)				0-19
Serum MMA				75-270 Mm
Hemosistein total				5-14 MCM

*Keterangan : F female; M male; MCHC, mean cospuscular; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MMA, methylmalonic acid; RDW, red blood cell distribution; TIBC, total iron biding capacity (Sukandar dkk, 2009).

2.3 Tinjauan Terapi Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.3.1 Asam Folat

1. Struktur kimia



Gambar 2.6 Struktur Asam Folat (Drugbank)

2. Indikasi

Anemia megaloblastik yang disebabkan oleh defisiensi asam folat (Sukandar dkk, 2009).

3. Kontraindikasi

Pengobatan anemia pernisiiosa dan anemia megaloblastik lainnya dimana vitamin B₁₂ tidak cukup (tidak efektif) (Sukandar dkk, 2009).

4. Mekanisme

Asam folat, bersifat biokimia tidak aktif, kemudian diubah menjadi asam tetrahidrofolik dan methyltetrahydrofolate oleh dihydrofolate reductase. Asam folat diangkut untuk melintasi sel oleh endositosis yang dimediasi reseptor di mana asam folat dibutuhkan untuk mempertahankan eritropoiesis normal, mensintesis asam nukleat purin dan timidilat, interkonversi asam amino, metilasi tRNA. Penggunaan vitamin B₁₂ sebagai kofaktor, asam folat dapat menormalkan kadar homosistein yang tinggi dengan remetilasi homosistein kedalam metionin melalui sintesis metionin (Drugbank). Folat eksogen dibutuhkan untuk sintesis nukleoprotein dan pemeliharaan eritropoiesis normal. Asam folat menstimulasi produk sel darah merah, sel darah putih, dan platelet pada anemia megaloblastik (Sukandar dkk, 2009).

Mekanisme Asam Folat, Vitamin B₁₂ dan Zat Besi

Eritropoiesis adalah proses pembentukan sel darah merah (eritrosit) baru. Eritrosit baru ini menggantikan eritrosit tua (biasanya sekitar satu persen) yang telah diancurkan oleh Fagositosis. Folat, vitamin B₁₂, dan besi telah berperan penting dalam proses eritropoiesis. Eritroblast membutuhkan folat dan vitamin B₁₂ untuk proliferasi selama diferensiasi. Defisiensi folat atau vitamin B₁₂ menghambat sintesis purin dan timidilat, sehingga merusak sintesis DNA, dan menyebabkan eritroblast apoptosis, mengakibatkan anemia akibat proses eritropoiesis. Eritroblast membutuhkan sejumlah besar zat besi untuk sintesis hemoglobin. Sejumlah besar besi didaur ulang setiap hari akibat kerusakan hemoglobin dari eritrosit tua yang telah rusak atau yang telah diancurkan oleh Fagositosis. Eritroblast tingkat heme yang mengatur penyerapan besi dan sintesis globin sehingga defisiensi zat besi menyebabkan anemia dengan tingkat produksi eritrosit hemoglobulin yang lebih kecil dan kurang (Koury *and* Ponka, 2004).

5. Farmakokinetik

Asam folat yang berasal dari makanan harus mengalami hidrolisis, reduksi, dan metilasi pada saluran pencernaan sebelum diabsorpsi. Perubahan asam folat menjadi bentuk aktifnya, tetrahidrofolat, memerlukan vitamin B₁₂. Asam folat terdapat di plasma sekitar 15 hingga 30 menit setelah pemberian secara oral, kadar puncak biasanya dicapai dalam 1 jam. Setelah pemberian secara IV, asam folat secara cepat dibersihkan dari plasma. Sehingga besar produk metabolitnya muncul di urine setelah 6 jam, ekskresi lengkap dicapai dalam 24 jam (Sukandar dkk, 2009).

6. Efek samping obat

Asam folat relatif tidak toksik terhadap manusia. Efek samping yang umum terjadi adalah perubahan pola tidur, sulit berkonsentrasi, iritabilitas, aktivitas berlebih, depresi mental, anoreksi, mual-muntah, distensi abnormal, dan flatulensi (Sukandar dkk, 2009).

7. Peringatan

Jangan diberikan pada anemia pernisiiosa addison dan penyakit defisiensi vitamin B₁₂ lainnya karena dapat menimbulkan degenerasi majemuk dari medulla

spinalis. Jangan digunakan untuk penyakit ganas kecuali anemia megaloblastik karena defisiensi folat merupakan komplikasi penting (Sukandar dkk, 2009).

8. Interaksi

- Asam aminosalisilat : penurunan kadar folat serum dapat terjadi selama penggunaan konkuren.
- Kontrasepsi oral : kontrasepsi oral dapat mempengaruhi metabolisme folat dan menyebabkan defisiensi folat, tetapi efeknya ringan dan tidak menyebabkan anemia atau perubahan megaloblastik.
- *Dihydrofolate reductase inhibitor*: defisiensi *Dihydrofolate reductase* yang disebabkan oleh pemberian antagonis asam folat dapat mempengaruhi penggunaan asam folat.
- Sulfasalazin : terjadi tanda-tanda defisiensi folat
- Fenitoin : menurunkan kadar serum folat (Sukandar dkk, 2009).

9. Sediaan dan Dosis

- Sediaan

o Asam Folat Tunggal

Folac (Otto) asam folat 400 mg tablet. **Folacite** (Erlimpex) asam folat 400 mcg tablet. **Folatvit** (Sanbe Farma) asam folat 1 mg; 400 mcg tablet (ISO, 2014)

o Asam Folat dengan Besi

Ferro folat (Generik) Tablet salut selaput 200 mg + 0,25 mg (B). **Tablet tambah darah** (Generik) Tablet salut selaput 200 mg + 0,25 mg (B). **Ferrum Hausmann** (Darya Varya) Drop 50 mg/mL; Sirup (B) (IONI, 2008).

o Asam Folat Kombinasi

Bioferron (Ikapharma Jaya) Tablet kunyah. **Biosanbe** (Sanbe Farma) Kapsul. **Cymafort** (Imedco Djaya) Kapsul. **Dasabion** (Kimia Farma) Kapsul. **Diabion** (Metiska Farma) Kapsul. **Embion** (Guardian Pharmatama) Kapsul. **Ferobion** (Erlimpex) Kaplet. **Habebion** (Medikon Prima Laboratories) Kapsul. **Hemafort** (Phapros) Tablet. **Hemobion** (Merck Serono) Kapsul. **Heparon Plus** (Pharos Chemie, Darya Varia) Kapsul. **Hufabion** (Gratia Husada Farma) Kapsul. **Iberet Folic-500** (Abbott) Tablet. **Inbion** (Interbat) Kapsul. **Livron B Plex** (Phapros) Tablet. **Megabion** (Emba Megafarma) Kapsul. **Mirabion** (Sampharindo

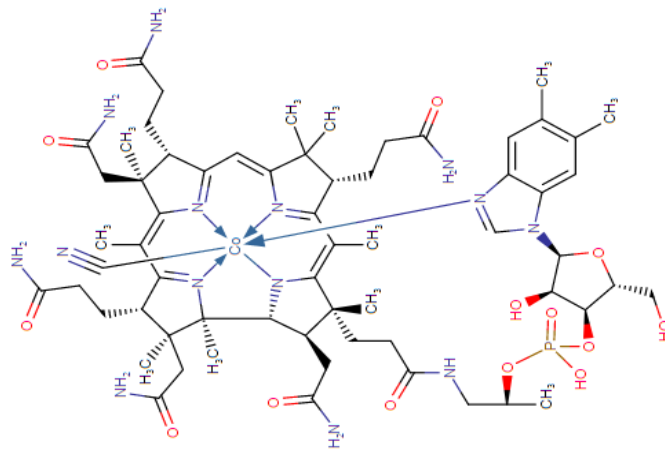
Perdana). Natabion (Pyridam) Kapsul. **Nevabion** (Nevapharin) Kapsul. **Omegavit** (Mutifa) Kapsul. **Pronita** (Bufa Aneka) Kapsul. **Samcobion** (Samco Farma) Kapsul. **Sangobion** (Merck) Kapsul; Sirup. **Tropifer** (Tropica Mas) Kapsul. **Vitalex** (Molex Ayus) Kapsul (ISO, 2014)

- Dosis

Defisiensi asam dosis awalnya folat, dosis awal 0,25-1 mg sehari sampe terdapat respon klinis, dosis penunjang 0,25 mg sehari, suplemen diet 0,1-1 mg pada wanita hamil, pada keadaan kebutuhan asam folat meningkat 0,5-1 mg sehari (ISO, 2014). Dosis yang digunakan tergantung dari beratnya anemia dan komplikasi yang ada. Dosis oral untuk tujuan diagnostik digunakan dosis 0,1 mg digunakan selama 10 hari yang hanya menimbulkan respon hematologik pada pasien defisiensi folat. Terapi awal pada defisiensi folat tanpa komplikasi dimuali dengan 0,5-1 mg sehari secara oral selama 10 hari. Dosis pemeliharaan yang biasanya berkisar antara 0,1-0,5 mg. Pada anemia hemolitik dibutuhkan dosis besar yaitu satu atau dua kali 1 mg tiap harinya (Syarif dkk, 2007).

2.3.2 Vitamin B₁₂

1. Struktur kimia



Gambar 2.8 Vitamin B₁₂ (Drugbank).

2. Indikasi

Defisiensi vitamin B₁₂ karena sindrome malabsorpsi seperti yang terlihat pada anemia pernisirosa. Peningkatan kebutuhan vitamin B₁₂ seperti pada saat kehamilan, tirotoksikosis, anemia hemolitik, pendarahan, dan penyakit hati dan ginjal (Sukandar dkk, 2009).

3. Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap kobal, vitamin B₁₂ atau komponen-komponen pada produk (Sukandar dkk, 2009).

4. Mekanisme

Vitamin B₁₂ penting untuk pertumbuhan, reproduksi sel, hemopoiesis, dan sintesis nukleoprotein dan mielin. Vitamin B₁₂ dalam pembentukan sel darah merah melalui aktivitas koenzim asam folat (Sukandar dkk, 2009). Vitamin B₁₂ bersama asam folat sangat penting untuk metabolisme intrasel. Vitamin B₁₂ dan asam folat dibutuhkan untuk sintesis DNA yang normal, sehingga apabila terjadi defisiensi salah satu vitamin ini akan menimbulkan gangguan produksi dan maturasi eritrosit yang memberikan gambaran sebagai anemia megaloblastik. Berbeda dengan asam folat, defisiensi vitamin B₁₂ menyebabkan kelainan neurologik. Kelainan neurologik pada defisiensi vitamin B₁₂ diduga karena kerusakan sarung mielin. Namun mekanisme yang pasti belum dapat dijelaskan. Pembentukan bagian lemak dari sarung mielin memerlukan isomerisasi metilmalonat menjadi suksinat yang menggunakan deoksiadenosilkobalamin sebagai kofaktor. Bila tidak cepat diobati kelainan neurologik ini dapat menyebabkan pasien cacat seumur hidup. Penggunaan asam folat dapat memperbaiki anemia, sedangkan kelainan neurologi tidak dapat diperbaiki (Syarif dkk, 2007).

5. Farmakokinetik

Absorpsi vitamin B₁₂ tergantung pada adanya faktor intrinsik dan kalsium yang cukup. Secara umum, absorpsi vitamin B₁₂ tidak mencukupi pada keadaan malabsorpsi dan pada anemia pernisiiosa (kecuali faktor intrinsik diberikan secara bersamaan).

6. Efek samping obat

Pemberian vitamin B₁₂ secara paranteral dapat menyebabkan edema pulmonari, gagal jantung kongestif, trombosis vaskuler perifer, rasa gatal, shock anafilatik, perasaan bengkak pada seluruh tubuh, diare ringan, atrofi saraf otak (Sukandar dkk, 2009).

7. Peringatan

Pemberian paranteral dipilih untuk anemia pernisirosa. Hindari rute pemberian IV. Defisiensi vitamin B₁₂ yang dibiarkan selama >3 bulan dapat menyebabkan lesi degenerative permanen pada tulang belakang. Hipokalemi dan kematian mendadak dapat terjadi pada anemia megaloblastik parah yang diobati secara intens (Sukandar dkk, 2009).

8. Interaksi

Asam aminosalisilat: menurunkan kerja terapeutik dan biologis vitamin B₁₂. Kloramfenikol: menurunkan efek hematologi vitamin B₁₂ pada pasien dengan anemia pernisirosa. Kolkisin, alkohol: asupan kolkisin dan alkohol berlebih (>2 minggu) dapat menyebabkan malabsorpsi dari vitamin B₁₂ (Sukandar dkk, 2009).

9. Sediaan dan Dosis

- Sediaan

Cyanocobalamin (Indofarma) Cairan injeksi 500 mcg/mL. **Cyanovit** (Varia Sekata) Cairan injeksi 500 mcg/mL, 1000 mcg/mL (ISO, 2014). **Sianokobalamin** (Generik) Tablet 25 mcg, 50 mcg; Cairan injeksi 500 mcg/mL, 1000 mcg/mL ; **Etocobalamin** (Errita) Cairan injeksi 100 mcg/mL; **Vitamin B₁₂ Tablet** 25 mcg (Sukandar dkk, 2009). **Arcored** (Armoxindo Farma) Cairan Injeksi 1000 mcg/mL. **Cobamin** (Dasa Esa Farma) Cairan Injeksi 1000 mcg/mL. **Cobazim** (Interbat) Kapsul 1000 mcg; 3000 mcg. **Cyanovit** (Varia Sekata Pharm.Lab) Cairan injeksi 500 mcg/mL, 1000 mcg/mL. **Cymamin** (Lucas Djaya) Cairan Injeksi 100 mcg/mL. **Dellavit** (Dupa) Cairan Injeksi 1000 mcg/mL. 500 mcg/mL; Tablet 50 mcg, 100 mcg. **Dumovit** (Actavis) Cairan Injeksi 100 mcg/mL, 1000 mcg/mL. **Ethihepar** (Ethica) Cairan Injeksi 10 mcg/mL. **Ificya** (Imfarmind) Cairan Injeksi 1000 mcg/mL. **Novacobalamine** (Novapharin) Kapsul 50 mcg. **Xepavit B₁₂** (Metiska Farma) Tablet 50 mcg, 100 mcg (IONI, 2008).

- Dosis

Dosis sianokobalamin untuk pasien anemia pernisirosa tergantung dari berat anemianya, ada tidaknya komplikasi dan respons terhadap pengobatan. Sebelum pengobatan dimulai dilakukan percobaan terapi untuk memastikan diagnosis anemia pernisirosa. Untuk ini hanya dibutuhkan dosis 1-10 µg sehari

yang dibutuhkan selama 10 hari. Pada terapi awal diberikan dosis 100 µg secara paranteral selama 5-10 hari. Untuk terapi penunjang dilakukan dengan pemberian dosis pemeliharaan 100-200 µg. Pemberian dosis pemeliharaan setiap bulan ini penting sebab retensi vitamin B₁₂ terbatas, walaupun diberikan dosis sampai 1000 µg (Syarif dkk, 2007).

2.3.3 Zat Besi (Produk Yang Mengandung Zat Besi)

1. Unsur Kimia



Gambar 2.9 Zat Besi (Drugbank)

2. Indikasi

Defisiensi besi: untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi besi dan anemia defisiensi besi. Suplemen besi: sebagai suplemen makanan besi. Penggunaan tidak berlabel: suplemen besi dapat diperlukan oleh kebanyakan pasien yang menerima terapi epoetin, kegagalan pemberian suplemn (oral atau IV) selama terapi epoetin dapat mengganggu respon hematologi terhadap epoetin (Sukandar dkk, 2009). Penggunaan zat besi dan asam folat, digunakan untuk pencegahan defisiensi besi dan asam folat pada kehamilan (Syarif dkk, 2007).

3. Kontraindikasi

Hemakromatosis, hemosiderosis, anemia hemolitik, reaksi hipersensitivitas (Sukandar dkk, 2009).

4. Mekanisme

Besi merupakan komponen hemoglobin, mioglobin, dan beberapa enzim. Besi terutama disimpan sebagai hemosiderin atau ferritin teragregasi, ditemukan pada sistim retikuloendotelial dan hepatosit. Defisiensi besi dapat mempengaruhi metabolisme otot, produksi panas, metabolisme katekolamin, dan dikaitkan dengan masalah perilaku atau proses belajar pada anak (Sukandar dkk, 2009).

5. Farmakokinetik

- Absorpsi/Distribusi

Besi terutama diabsorpsi dari duodenum dan jejunum. Garam ferro diabsorpsi 3 kali lebih cepat dibandingkan dalam bentuk ferri. Garam ferro yang umum (contoh sulfat, glukonat, fumarat) diabsorpsi hampir dengan dasar miligram tetapi berbeda dalam kandungan elemental. Makanan dapat menurunkan absorpsi besi setidaknya sebesar 50%. Bagaimanapun, intoleransi gastrik mengharuskan pemberian obat bersamaan makanan.

- Eksresi

Besi ditransportasikan melalui darah dan terikat pada transferrin. Kehilangan besi dari urin, keringat, dan sel mukosa intestinal sekitar 0,5 hingga 1 mg pada pria sehat. Pada wanita yang menstruasi, kehilangan normal harian sekitar 1 hingga 2 mg. (Sukandar dkk, 2009).

6. Efek samping obat

Efek samping yang paling sering timbul berupa intoleransi terhadap sediaan oral, dan ini sangat tergantung dari jumlah Fe yang dapat larut dan yang diabsorpsi pada tiap pemberian. Gejala yang timbul dapat berupa mual dan nyeri lambung ($\pm 7-20\%$), konstipasi ($\pm 10\%$), diare ($\pm 5\%$), dan kolik. Gangguan ini biasanya ringan dan dapat dikurangi dengan mengurangi dosis atau dengan pemberian sesudah makan, walaupun dengan cara ini absorpsi dapat berkurang. Perlu diterangkan kemungkinan timbulnya feses yang berwarna hitam pada pasien (Syarif dkk, 2007).

7. Peringatan

Individu dengan keseimbangan besi normal tidak boleh mengonsumsi besi secara kronis. Overdosis produk yang mengandung besi menyebabkan keracunan fatal pada anak-anak berumur kurang dari 6 tahun. Kehamilan : Kategori A (Sukandar dkk, 2009).

8. Interaksi

- Antasid : absorpsi besi dalam saluran pencernaan menurun
- Asam askorbat: asam askorbat pada dosis ≥ 200 mg dapat meningkatkan absorpsi besi $\geq 30\%$
- Garam kalsium: absorpsi besi dari saluran pencernaan menurun.
- Kloramfenicol: kadar besi serum meningkat

- Enzim pencernaan: respon besi serum terhadap besi oral diturunkan oleh ekstrak pankreatik.
- Antagonis H₂: absorpsi besi menurun.
- Inhibitor pompa proton: absorpsi besi menurun.
- Trietin: kedua obat saling menghambat absorpsi.
- Kaptopril: penggunaan bersamaan dalam 2 jam dapat menyebabkan pembentukan dimer disulfida kaptopril yang inaktif.
- Sefalosporin (sefnidir): suplemen besi dapat menurunkan absorpsi 80% dan makanan yang diperkaya besi dapat menurunkan absorpsi sefnidir 30%.
- Fluorokuinolon: absorpsi fluorokuinolon dari saluran pencernaan menurun karena pembentukan kompleks besi-kuinolon.
- Levodopa: levodopa membentuk kelat dengan garam besi, menurunkan absorpsi levodopa dan kadar serum.
- Levotiroksin: efikasi levotiroksin menurun, menyebabkan hipotiroidism.
- Metildopa: absorpsi metildopa menurun, menyebabkan penurunan efikasi.
- Mikofenolat mofetil: absorpsi Mikofenolat mofetil menurun
- Penisilamin: penurunan absorpsi penisilamin dapat terjadi, kemungkinan karena terbentuknya kelat.
- Tetrasiklin: penggunaan bersamaan dengan 2 jam dapat saling menurunkan absorpsi masing-masing obat (Sukandar dkk, 2009).

9. Sediaan dan Dosis

- Sediaan

Ferrous Sulphate (Generik) Tablet salut selaput 200 mg; 300 mg; sirup 150 mg/5 mL. **Ferrous sulfat dengan asam folat; Fero folat (Generik)** Tablet salut selaput, **Tablet tambah darah** (Generik) Tablet salut selaput. **Ferrous Sulfat Kombinasi; Artoferrum** (Artois Pharmaceutical/Artopharma) Kaptab salut gula, Cerebrovit (Kalbe farma) kapsul, **Fervita** (Kimia Farma) Kaptab salut selaput, **Iberet-500*** (Abbot) Tablet salut selaput, **Iberet Folic 500*** (Abbot) Tablet salut selaput, **Lanovit** (Otto Pharmaceuticasl Inds) Kaptab salut selaput, **Livistar** (Kalbe Farma) Tablet salut gula, **Neo Potentol** (Dary Varia Laboratoria) Kapsul Lunak, **Poly-Vi-Sol** (Squibb Indonesia) Drops (IONI, 2008).

Fero Fumarat (Generik) Tablet 200 mg, 300 mg; Kaptab 200 mg). **Fero fumarat kombinasi**; **Ardivit** (Pharos Indonesia) Tablet salut gula, **Benevit M** (Bernofarm) Tablet salut gula, **Dexiron** (Dexa Medica) Kapsul, **Ferobion** (Imedco Farma) Kapsul, **Hemobion** (Medikon) Kapsul, **Menopace** (Sandoz Indonesi) Kapsul, **Natabion** (Pyridam) Kapsul, **Obimin-AF** (Medifarma Laboratories) Tablet salut gula, **Prenal** (Tempo Scan Pacific) Tablet salut selaput, **Ramabion** (Rama Pharmaceutical) Kapsul, **Samcobion** (Samco Farma) Kapsul (IONI, 2008)

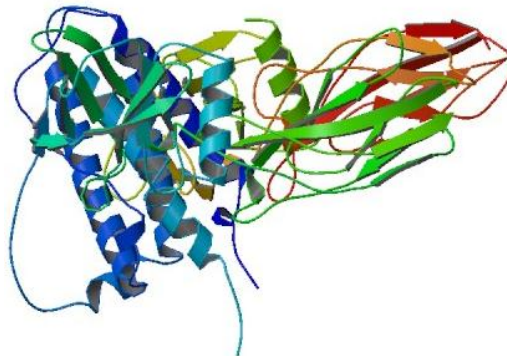
Fero Glukonat (generik) Tablet, merah, berlapis, fero glukonat 300 mg (besi 35 mg). Ferro glukonat kombinasi; **Akta-Vol** (Niholas Lab Indonesia) Sirup, **Diabion** (Metiska Farma) Kapsul, **Etabion** (Errita Pharma) Kapsul, **Farmabion** (Bima Mitra Farma) Kapsul, **Habebion** (Medikon Prima Laboratories) Kapsul, **Limena** (Bufa Aneka) Kapsul, **Megabion** (Emba Megafarma) Kapsul, **Novabion** (Novapharin) Kapsul, **Ponita** (Bufa Aneka) Kapsul, **Ramabion** (Rama Pharmaceutical) Kapsul, **Sangobion** (Merek Indonesia) Kapsul (IONI, 2008).

- Dosis

Untuk terapi defisiensi besi umumnya dibutuhkan sekitar 200-400 mg elemen besi selama kurang lebih 3-6 bulan. Beberapa jenis preparat besi oral antara lain; **Fero Sulfat** 325 mg (65 mg) digunakan 3-4 kali dalam sehari. **Fero Glukonat** 325 mg (36 mg) digunakan 3-4 kali dalam sehari. **Fero Fumarat** 200 mg (66 mg) digunakan 3-4 kali dalam sehari. **Fero Fumarat** 325 mg (105 mg) untuk 2-3 hari. Untuk terapi defisiensi besi sediaan paranteral IM dan IV hanya digunakan atau dibenarkan bila pemberian oral tidak menimbulkan respon terapeutik. **Iron-dextra** mengandung 50 mg Fe setiap mL (larutan 5%) untuk penggunaan IM atau IV. Dosis total yang diperlukan dihitung berdasarkan beratnya anemia, yaitu 250 mg Fe untuk setiap gram kekurangan Hb. Pada hari pertama disuntikkan 50 mg, dilanjutkan dengan 100-250 mg setiap hari atau beberapa hari sekali. Untuk memperkecil reaksi toksis pada pemberian IV, dosis permulaan tidak boleh melebihi 25 mg, dan diikuti dengan peningkatan bertahap untuk 2-3 hari sampai tercapainya dosis 100 mg/hari. Obat harus diberikan perlahan-lahan yaitu dengan menyuntikkan 25-50 mg/menit (Syarif dkk, 2007).

2.3.4 Eritropoietin (Eritropoietin Rekombinasi Manusia)

1. Struktur Protein



Gambar 2.10 Erythropoietin (Drugbank).

2. Indikasi

Eritropoietin terutama diindikasikan untuk anemia pada pasien gagal ginjal kronik. Pada pasien ini pemberian eritropoietin umumnya meningkatkan kadar hematokrit dan hemoglobin, dan mengurangi atau menghindarkan kebutuhan transfusi (Syarif dkk, 2007). Epoeitin alfa digunakan untuk terapi anemia yang disertai dengan gagal ginjal kronik pada pasien dengan dialisis. Terapi pada gejala renal anemia pada pasien-pasien yang belum mengalami dialisis. Epoeitin beta digunakan untuk terapi anemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronik pada penderita dialisis, anemia simptomatik yang berasal dari penyakit ginjal pada pasien yang belum dialisis, dewasa dan anak dalam 2 tahun (IONI,2008).

3. Kontraindikasi

Hipertensi parah yang tak terkontrol. Hipersensitivitas yang dikendalikan terhadap produk-produk olahan dari ternak mamalia. Hipersensitivitas yang dikendalikan terhadap human albumin (IONI, 2008).

4. Mekanisme

Recombinant human erythropoietin; merangsang eritropoiesis melalui pembelahan dan diferensiasi sel-sel progenitor pada sumsum tulang (Medscape). Pengikatan eritropoietin ke reseptor eritropoietin menyebabkan dimerisasi reseptor, yang memfasilitasi pengaktifan jalur sinyal pembawa JAK (Janus kinase) -STAT (Transduser sinyal dan aktivator transkripsi) dalam sitosol. Protein STAT yang diaktifkan kemudian dipindahkan ke dalam nukleus dimana Protein STAT yang diaktifkan berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengatur

pengaktifan gen spesifik yang terlibat dalam pembelahan sel atau diferensiasi sel (Drugbank).

5. Farmakokinetik

Epoetin alfa secara perlahan dan tidak diserap sempurna setelah diinjeksi secara subkutan, dan bioavailabilitas relatif yang telah dilaporkan sekitar 10 sampai 20%. Konsentrasi puncak setelah epoetin alfa diberikan secara intravena dicapai dalam waktu 15 menit, dan dalam 5 sampai 24 jam setelah injeksi subkutan. Waktu paruh eliminasi epoetin alfa setelah dosis intravena telah dilaporkan menjadi 4 sampai 13 jam pada pasien dengan gagal ginjal kronis; Waktu paruh umumnya kurang pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Perkiraan waktu paruh eliminasi sekitar 24 jam telah dilaporkan untuk epoetin alfa yang diberikan secara subkutan (Sweetman, 2009).

Epoetin beta secara perlahan dan tidak sempurna diserap setelah injeksi subkutan, dan bioavailabilitas absolut telah dilaporkan 23 sampai 42%. Konsentrasi serum puncak dicapai dalam 12 sampai 28 jam dosis subkutan. Waktu paruh eliminasi 4 sampai 12 jam telah dilaporkan setelah dosis intravena dan waktu paruh terminal 13 sampai 28 jam setelah dosis subkutan (Sweetman, 2009).

6. Efek samping obat

Kenaikan tekanan darah yang *dose – dependent* atau hipertensi memburuk; jarang pada penderita dengan tekanan darah normal atau rendah, krisis hipertensi dengan gejala seperti ensefalopati dan kejang umum tonik-klonik memerlukan perhitungan medis segera; trombosit yang *dose – dependent* (namun trombositosis jarang) beregresi selama pengobatan; gejala mirip influenza (dapat dikurangi bila injeksi intravena diberikan perlahan dalam 5 menit); *shunt thrombosis* terutama bila ada kecenderungan mengalami hipotensi atau komplikasi *arteriovenous shunt*; laporan jarang terjadinya hiperkalemia, peningkatan plasma kreatinin, urea dan fosfat, konvulsi, reaksi kulit dan edema palpebral, anafilaksis (IONI, 2008).

7. Peringatan

Tekanan darah tinggi yang tidak diobati secara memadai atau tidak terkendali (monitor secara ketat tekanan darah, hemoglobin dan elektrolit)

hentikan sementara pengobatan bila tekanan darah tidak terkendali; singkirkan factor lain dari anemia (misalnya defisiensi asam folat atau vitamin B₁₂) dan diberikan suplemen besi bila diperlukan; penyakit iskemik vaskuler; trombositosis (monitor jumlah trombosit untuk 8 minggu pertama); riwayat konvulsi; penyakit ganas; gagal hati kronis; rasa menusuk seperti migrain adalah pertanda krisis hipertensi; peningkatan dosis heparin mungkin diperlukan; kehamilan dan laktasi (IONI, 2008).

8. Interaksi

Penghambat ACE: mempertinggi resiko hiperkalemi Sukandar dkk, 2009). Tidak diketahui adanya interaksi klinis yang penting. Tetapi efek eritropoitin dapat ditingkatkan oleh terapi yang stimulan dari *haematinic agent* seperti ferro sulfat saat terjadi defisiensi (INONI, 2008).

9. Sediaan dan dosis

- Sediaan

Epoetin Alfa

Eporex (Jassen) Cairan injeksi tiap mL mengandung Epoetin alfa, epoetin alfa 2.000 UI; 4000 UI. **Hemapo** (Kalbe Farma) Cairan injeksi tiap mL mengandung Epoetin alfa (Recombinat Human Erythropoietin) 3000 UI; 10.000 UI (ISO, 2014).

Epoetin Beta

Recormon (Roche Indonesia) Epoetin 2000 IU; 5000 UI/0,3 ml PFS; 10.000 UI/0,6 ml PFS (*prefilled syringe*) (ISO, 2014). **Recormon S Injection** (untuk penggunaan subkutan) serbuk untuk dilarutkan, epoetin beta. Vial 1.000 UI; 2.000 UI; vial 5.000 UI; vial 10.000 UI (semua dengan semprit dan aquadestilata) (IONI, 2008).

- Dosis

Epoetin Alfa

Anemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis pada penderita dengan hemodialisis, melalui injeksi subkutan (maksimum 1 ml per tempat injeksi) atau injeksi intavena perlahan selama 2 menit, dosis awal 50 UI/kg 3 kali seminggu, ditingkatkan bertahap sesuai dengan respons masing-masing 25 UI/kg dengan interval 4 minggu; tinggalkan salah satu dosis mingguan bila kenaikan

hemoglobin melebihi 2 g/100 mL per bulan setelah dosis awal; maksimum 600 UI/kg bb/minggu dalam 3 dosis terbagi; dosis pemeliharaan (setelah dicapai kadar hemoglobin 10-12 g/100 mL) biasanya 100 – 300 UI/kg/minggu dalam 2-3 dosis terbagi; ANAK (hanya diberikan secara intravena) dosis awal seperti pada dewasa; dosis pemeliharaan (bila tercapai kadar hemoglobin 9.5 – 11 g/100 mL) berat badan kurang dari 10 kg biasanya kurang dari 10 kg biasanya 75-150 UI/kg 3 kali tiap minggu, 10-30 kg biasanya 60-150 UI/kg 3 kali tiap minggu, lebih dari 30 kg biasanya 30-100 UI/kg 3 kali tiap minggu.

Anemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis pada dewasa dengan dialisis peritoneal, secara injeksi subkutan (maksimum 1 ml per tempat injeksi) atau secara injeksi IV selama 2 menit, dosis awal 50 UI/kg dengan interval 4 minggu; dosis pemeliharaan (bila dicapai kadar hemoglobin 10-12 g/100 ml) 50-100 UI/kg/ minggu dalam 2 dosis terbagi yang sama.

Anemia renal simptomatik yang berat pada orang dewasa dengan gagal ginjal yang belum dialisis, lebih baik diobati dengan injeksi subkutan (maksimum 1 ml per tempat injeksi) dosis awal 50 UI/kg bb 2 kali seminggu ditingkatkan bertahap sesuai dengan respon sebesar 25 UI/kg dengan interval 4 minggu; maksimum 600 UI/kg bb tiap minggu dalam 3 dosis terbagi; dosis pemeliharaan (bila dicapai kadar hemoglobin melebihi 10-12 g/100ml) 50 – 100 UI/kg /minggu dalam 3 dosis terbagi (IONI, 2008).

Epoetin Beta

Anemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis pada penderita dialisis, anemia simptomatik yang berasal dari penyakit ginjal pada pasien yang belum dialisis, Dewasa dan Anak dalam 2 tahun. Melalui injeksi subkutan, dosis awal 60 UI/kg bb tiap minggu (dalam 1-7 dosis terbagi) untuk 4 minggu, ditingkatkan sebulan sekali sesuai dengan respon masing-masing 60 UI/kg bb; dosis pemeliharaan (bila dicapai kadar hemoglobin 10-12 mg/100 mL) mula-mula diturunkan dosis separuhnya kemudian ubah sesuai dengan respons pada interval 1-2 minggu; maksimum 720 UI/kg bb.

Secara injeksi intravena dalam 2 menit (atau infuse intravena jangka pendek) dosis awal 40 UI/kg 3 kali tiap minggu untuk 4 minggu, ditingkatkan sampai 80 UI/kg 3 kali seminggu bila kenaikan hemoglobin awal kurang dari 1

g/100ml per bulan, bila perlu dapat dinaikkan lebih lanjut pada interval bulanan masing – masing 20 UI/kg; dosis pemeliharaan (sewaktu dicapai kadar hemoglobin 10-12 g/100 ml) mula–mula kurangi dosis separuhnya kemudian ubah sesuai dengan respons pada interval 1-2 minggu; maksimum 720 UI/kg bb. (IONI, 2008).

2.3.5 PRBC (*Packed Red Blood Cells*)

1. Indikasi

Ketika etiologinya adalah perdarahan, tujuan dari transfusi adalah restorasi oksigenasi jaringan yang terganggu oleh hilangnya hemoglobin dan daya dukung oksigen (Kaplan, 2015).

2. Kontraindikasi

Tidak boleh digunakan untuk mengobati anemia yang dapat dikoreksi dengan terapi non-transfusi (misalnya terapi besi) kecuali koreksi langsung sangat dibutuhkan. Tidak diindikasikan semata-mata untuk memberikan volume darah & atau tekanan onkotik, untuk meningkatkan penyembuhan luka (Medscape).

3. Mekanisme

Mengembalikan volume intravaskular pada perdarahan akut aktif, meskipun tidak harus digunakan semata-mata untuk tersebut. Meningkatkan fungsi trombosit pada pasien dengan perdarahan uremik (Medscape).

4. Farmakologi

RBC Yang normal masa hidup adalah ~ 120 hari. *Half-life* sel darah merah yang ditransfusikan adalah ~ 30 hari tanpa adanya perdarahan yang sedang berlangsung atau hemolisis. Masing-masing unit (350-400 mL) mengandung 200-250 mL sel darah merah dan dengan demikian besi 200-250 mg (Medscape).

5. Efek samping obat

Komplikasi terkait transfusi dikategorikan sebagai akut (reaksi hemolitik akut, reaksi alergi, reaksi anafilaksis, masalah koagulasi di transfusi masif, reaksi nonhemolitik demam, gangguan metabolik, Mistransfusion, kontaminasi septik atau bakteri, transfusi terkait peredaran darah yang berlebihan, cedera paru akut yang berhubungan dengan transfusi, dan reaksi urtikaria) dan tertunda (delayed hemolytic reaction, kelebihan zat besi, Microchimerism, Overtransfusion atau undertransfusion, transfusi terkait penyakit graft versus host, immunomodulation

terkait transfusi) yang dapat dibagi lebih lanjut ke kategori tidak menular dan menular. Komplikasi akut terjadi dalam beberapa menit dalam 24 jam transfusi, sedangkan komplikasi tertunda dapat berkembang dalam hari, bulan, atau bahkan beberapa tahun kemudian (Sharma *et al*, 2011).

6. Peringatan

- Jika reaksi transfusi dicurigai, transfusi harus dihentikan, pasien dinilai dan stabil, bank darah diberitahu, dan reaksi transfusi mulai investigasi. Besar atau cepat transfusi dapat menyebabkan aritmia, hipotermia, hiperkalemia, hipokalsemia, dyspnea, dan gagal jantung.
- Semua transfusi harus diberikan melalui pemberian darah set yang berisi 170 sampai 260 filter mikron atau 20 sampai 40 microaggregate filter mikron. Tidak ada obat atau cairan lain dari normal saline lainnya secara simultan diberikan melalui jalur yang sama tanpa konsultasi terlebih dahulu dengan direktur medis dari bank darah.
- Pasien harus dipantau untuk tanda-tanda reaksi transfusi termasuk pra vital, selama transfusi, dan pasca transfusi.
- Kelebihan zat besi pada pasien kronis yang ditransfusi akibat hemoglobinopati atau thalassemia (Medscape).

7. Sediaan dan dosis

- Sedian

Packed Red Cells (PRC)

- Dosis

- 1 unit meningkatkan hemoglobin 1 g/dL rata-rata pada ukuran orang dewasa tanpa perdarahan aktif atau hemolisis; biasanya diberikan selama 1-2 jam tetapi tidak lebih dari 4 jam. Jarang digunakan untuk transfusi hemoglobin > 10 g / dL. Perdarahan aktif pada pasien, dosis dan tingkat administrasi bervariasi tergantung pada tingkat perdarahan dan harus dievaluasi berdasarkan kasus per kasus (Medscape).
- Pada bayi prematur, transfusi PRC diindikasikan apabila kadar Hb <7,0 g/dL. Pada keadaan *infant respiratory distress syndrome* (IRDS), transfusi diberikan pada kadar Hb <12,0 g/dL untuk bayi yang

membutuhkan oksigen, atau < 10.0 g/dL untuk bayi yang tidak membutuhkan oksigen.

- Dosis yang digunakan untuk transfusi PRC pada anak adalah 10-15 mL/kgBB/hari apabila Hb $>6,0$ g/dL, sedangkan pada Hb $<5,0$ g/dL, transfusi PRC dapat dilakukan dengan dosis 5 mL/kgBB dalam 1 jam pertama. Pada keadaan darurat sisa darah yang masih ada pada kantong dihabiskan dalam 2-3 jam selanjutnya, asalkan total darah yang diberikan tidak melebihi 10-15 mL/kgBB/hari.
- Dosis transfusi PRC pada neonatus 20 mL/ kgBB, dan disarankan untuk menggunakan kantong pediatrik dengan kapasitas ± 50 mL/kantong. Pada anak, pemberian PRC 4 mL/kgBB dapat meningkatkan kadar Hb sekitar 1 g/dL. (Wihidayat dan Adnani, 2016).

